

BEST AVAILABLE COPY**Multiparticulate tablet disintegrating in less than 40 seconds in the mouth****Patent number:** FR2766089**Publication date:** 1999-01-22**Inventor:** DEMICHELIS ALAIN GILLES; GENDROT EDOUARD;
CHAUVEAU CHARLES; NOURI NOUREDDINE**Applicant:** PROGRAPHARM LAB (FR)**Classification:****- international:** A61K9/26; A61K47/10; A61K47/38; A61K31/235;
A61K31/44; A61K31/19; A61K31/445**- european:** A61K31/167, A61K31/192, A61K31/451,
A61K9/00M18B, A61K9/20K2B, A61K31/60P5**Application number:** FR19970009233 19970721**Priority number(s):** FR19970009233 19970721**Also published as:**

- E P0896818 (A1)
- W O9904763 (A1)
- E P1003484 (A1)
- US 6106861 (A1)
- S I20059 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for FR2766089

Abstract of correspondent: **US6106861**

The invention relates to a rapidly disintegratable multiparticulate tablet which disintegrates in the mouth in less than 40 seconds and which comprises an excipient and an active ingredient in the form of microcrystals coated with a coating agent. The excipient comprises, with respect to the mass of the tablet, from 3 to 15% by weight of at least one disintegration agent and from 40 to 90% by weight of at least one soluble diluent agent with binding properties consisting of a polyol having less than 13 carbon atoms, said polyol being either in the directly compressible form which is composed of particles whose average diameter is from 100 to 500 micrometers or in the powder form which is composed of particles whose average diameter is less than 100 micrometers, said polyol being selected from the group consisting of mannitol, xylitol, sorbitol and maltitol, with the proviso that, when only one soluble diluent agent with binding properties is used, it is a polyol in the directly compressible form except sorbitol and, when at least two soluble diluent agents with binding properties are used, one is consisting of a polyol in the directly compressible form and the other is consisting of the same or another polyol in powder form, the proportion of directly compressible polyol to powder polyol being from 99/1 to 50/50.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2 766 089**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **97 09233**

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 9/26, A 61 K 47/10, 47/38 // A 61 K 31/235, 31/44, 31/19, 31/445

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

(22) Date de dépôt : 21.07.97.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES PROGRAPHARM SOCIETE ANONYME — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 22.01.99 Bulletin 99/03.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(72) Inventeur(s) : CHAUVEAU CHARLES, GENDROT EDOUARD, DEMICHELIS ALAIN GILLES et NOURI NOUREDDINE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

(54) **COMPRIME MULTIPARTICULAIRE PERFECTIONNE A DELITEMENT RAPIDE.**

(57) L'invention a pour objet un comprimé multi-particulaire perfectionné à délitement rapide du genre de ceux qui se désintègrent dans la bouche en moins de 40 secondes et qui comprennent, d'une part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés par un agent d'enrobage et, d'autre part, un excipient.

FR 2 766 089 - A1



COMPRIMÉ MULTIPARTICULAIRE PERFECTIONNÉ À DÉLITEMENT RAPIDE

5 L'invention a pour objet un comprimé multiparticulaire perfectionné à délitement rapide du genre de ceux qui se désintègrent dans la bouche en moins de 40 secondes et qui comprennent, d'une part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés par un agent d'enrobage et, d'autre part, un excipient.

10 La substance active peut être choisie dans le groupe comprenant les antalgiques, les antipyrrétiques, les antidiarrhéiques, les antispasmodiques, les régulateurs de la motricité digestive et les anti-inflammatoires et plus particulièrement dans celui comprenant le paracétamol, 15 l'ibuprofène, l'aspirine, le kétoprofène, le lopéramide.

20 On connaît, par le brevet français FR 91 09245, des comprimés multiparticulaires du genre en question qui donnent en général satisfaction; toutefois, la texture de certains de ces comprimés donne naissance à une sensation sableuse et pâteuse au moment de l'ingestion.

25 L'invention a pour but, surtout, de remédier à cet inconvénient et de fournir un comprimé à délitement rapide à texture systématiquement agréable, ce comprimé devant de plus conduire à une biodisponibilité optimale du principe actif.

30 La Société Demanderesse a eu le mérite de trouver, à l'issue de recherches approfondies, que ce but pouvait être atteint, d'une part, en faisant comporter à l'excipient un agent désintégrant ainsi qu'au moins un agent soluble diluant particulier à propriétés liantes et, d'autre part, en sélectionnant l'agent d'enrobage en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active.

35 Il s'ensuit que le comprimé multiparticulaire perfectionné conforme à l'invention, qui se désintègre dans la bouche en moins de 40 secondes et qui comprend d'une

part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés et, d'autre part, un excipient, est caractérisé par le fait

- que l'excipient comprend au moins un agent désintégrant et au moins un agent soluble diluant à propriétés liantes constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant alors être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 50/50, de préférence de 80/20 à 50/50 et

- que l'enrobage des microcristaux de substance active comprend au moins un agent d'enrobage choisi, en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active, dans le groupe comprenant les polyméthacrylates, les polymères cellulosiques, notamment les éthylcelluloses, les hydroxypropyl-méthylcelluloses, les hydroxypropyl-celluloses et les acétophthalates de cellulose et les combinaisons de ces polymères l'un avec l'autre éventuellement associés à des plastifiants ou des agents solubles, notamment les polyols.

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide du complément de description qui suit et des exemples non

limitatifs relatifs à des modes de réalisation avantageux.

Se proposant de préparer un comprimé multiparticulaire du genre en question, on s'y prend comme suit ou de façon équivalente.

5 On sélectionne tout d'abord la matière active dans le groupe comprenant les antalgiques, les antipyrétiques, les antidiarrhéiques, les antispasmodiques, les régulateurs de la motricité digestive et les anti-inflammatoires et plus particulièrement dans le groupe comprenant le paracétamol, 10 l'ibuprofène, l'aspirine, le kétoprofène, le lopéramide.

On prépare l'excipient en effectuant le mélange d'au moins un agent désintégrant et d'au moins un agent soluble diluant à propriétés liantes constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la 15 forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le 20 xylitol, le sorbitol et le maltitol, le sorbitol ne pouvant être utilisé seul.

Lorsque l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, donc différent du sorbitol, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible.

25 Lorsqu'on a recours à au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme du produit directement compressible et l'autre, qui peut être constitué par le même polyol, sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules constitutives est inférieur à 100 micromètres, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 30 à 50/50, de préférence de 80/20 à 50/50.

35 L'agent désintégrant est de préférence choisi dans le groupe comprenant la polyvinylpyrrolidone réticulée désignée dans le métier par le terme crospovidone et la

carboxyméthylcellulose de sodium réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose de sodium.

Les proportions respectives d'agent désintégrant et d'agent liant ou diluant soluble retenues pour la constitution de l'excipient sont, par rapport à la masse du comprimé, de 3 à 15% en poids, de préférence de 5 à 10% en poids pour le premier et de 40 à 90% en poids, de préférence de 50 à 70% en poids pour le second; la proportion maximale de sorbitol est de 30% en poids.

Le principe actif entrant dans la constitution du comprimé conforme à l'invention se présente avant enrobage sous forme de microcristaux dont le diamètre moyen est d'environ 1 à environ 500 micromètres.

Dans le cas de certains principes actifs, on utilise de préférence des microcristaux de diamètre moyen inférieur à 100 micromètres afin d'augmenter la surface d'échange entre le principe actif et le milieu ambiant; en procédant ainsi, la vitesse de solubilisation et/ou la solubilité intrinsèque de dissolution sont optimisées.

L'enrobage des microcristaux est réalisé de préférence suivant la technique dite du lit fluidisé.

On procède à un enrobage direct dans le cas des microcristaux dont la taille moyenne est de 100 à 500 micromètres; pour les microcristaux de taille inférieure à 100 micromètres, on procède à un traitement préalable consistant soit en une granulation des microcristaux par un procédé de granulation humide ou sèche classique, soit à une fixation préalable des microcristaux sur des supports neutres en eux-mêmes connus lorsque la taille moyenne desdits microcristaux est inférieure à environ 20 micromètres; la fixation des microcristaux sur les supports neutres est effectuée de manière classique en utilisant un liant constitué par exemple par l'hydroxypropylméthylcellulose.

L'enrobage est constitué à partir d'au moins un

agent d'enrobage choisi, en tenant compte des caractéristiques physico-chimiques du principe actif, dans le groupe comprenant les polyméthacrylates, notamment certains de ceux commercialisés sous la marque EUDRAGIT et plus particulièrement les dispersions à 30% de poly(éthylacrylate-méthylmétacrylate) commercialisées sous la marque de fabrique EUDRAGIT NE 30 D, les copolymères d'aminoalkyl-méthacrylate de type E commercialisés sous la marque EUDRAGIT E, les polymères cellulosiques, notamment les éthylcelluloses, les hydroxypropyl-méthylcelluloses, les hydroxypropylcelluloses et les acétophthalate de cellulose, les combinaisons de ces polymères l'un avec l'autre éventuellement associés à des plastifiants comme par exemple le polyéthylène glycol 6000 ou à des agents solubles, notamment des polyols comme par exemple le mannitol.

A titre d'exemple, on signale que l'enrobage peut être constitué à partir

- d'EUDRAGIT NE 30 D seul ou en mélange avec l'EUDRAGIT E dans un ou plusieurs solvants organiques,
- d'éthylcellulose seule ou en mélange avec une hydroxypropyl-méthylcellulose associée à un plastifiant en présence éventuellement d'un solvant hydroalcoolique,
- d'un polyméthacrylate, notamment l'EUDRAGIT NE 30 D en mélange avec un dérivé cellulosique soluble, notamment de l'hydroxypropyl-méthylcellulose et un plastifiant et/ou un agent soluble diluant à propriétés liantes,
- d'EUDRAGIT E 100 seul.

Grâce à l'enrobage, conforme à l'invention, des microcristaux de substance active, cet enrobage comprenant notamment en combinaison un polymère soluble et un polymère insoluble, le comprimé définitif est caractérisé par le fait

- d'une part, qu'en milieu acide, dont le pH est inférieur à 5, la quantité de principe actif qui est dissoute, après la désagrégation du comprimé, en 5 à 20 minutes à partir des microcristaux enrobés est égale à au

moins 80% et de préférence à au moins 100% de la quantité de principe actif qui est dissoute dans le même délai après désagrégation à partir d'un comprimé permettant la libération immédiate du principe actif constitué par des microcristaux mais dans lequel lesdits microcristaux ne sont pas enrobés et,

- d'autre part, que le principe actif ne se dissout pas de façon significative après un séjour d'une durée inférieure à 5 minutes dans un milieu dont les conditions de pH sont proches de celles de la salive, c'est-à-dire de $7,0 \pm 0,5$, assurant ainsi un masquage du goût satisfaisant.

Lorsque la quantité de principe actif qui est dissoute après la désagrégation du comprimé en 5 à 20 minutes à partir des microcristaux enrobés est égale à au moins 100% de la quantité de principe actif qui est dissoute dans le même délai après désagrégation à partir d'un comprimé permettant la libération immédiate du principe actif constitué par des microcristaux mais dans lesquels lesdits microcristaux ne sont pas enrobés, la biodisponibilité de la substance active est au moins équivalente à celle du même principe actif obtenue à partir du susdit comprimé dans lequel lesdits microcristaux ne sont pas enrobés.

Pour la fabrication du comprimé, on prépare tout d'abord un mélange de l'excipient et des microcristaux enrobés et on procède à une homogénéisation dans un mélangeur à sec.

De préférence, on fait comporter à ce mélange un édulcorant, un arôme et un lubrifiant.

L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant l'aspartame et le saccharinate de sodium, et le lubrifiant dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique et le polyéthylène glycol 6000.

Le mélange est ensuite soumis à une force de

compression suffisante pour conférer au comprimé résultant une dureté suffisante pour qu'il puisse être manipulé et conditionné industriellement, puis transporté et manipulé par le patient sans précautions particulières; à titre indicatif, on signale que des duretés répondant à ces conditions sont généralement comprises entre 20 et 70 Newtons.

Les comprimés conformes à l'invention présentent, par rapport aux comprimés du genre en question qui existent déjà, à la fois une amélioration de la vitesse de mise à disposition du principe actif dans l'organisme et une amélioration de la palatabilité.

EXEMPLE 1

15 Comprimé multiparticulaire de paracétamol dosé à 500 mg.

La composition du susdit comprimé résulte du tableau I ci-après.

TABLEAU I

	Constituants	Formule centésimale
20	Paracétamol enrobé	39,2
	Mannitol pour compression directe	36,7
	Mannitol poudre cristalline	12,3
	Crospovidone	8,6
25	Aspartame	2,7
	Arôme cassis	0,4
	Stéarate de magnésium	0,1
	Total	100,0 %

30 Ce comprimé est préparé comme indiqué ci-après.

On introduit les microcristaux de paracétamol dans une installation à lit fluidisé et on pulvérise sur les microcristaux une dispersion dans l'éthanol d'EUDRAGIT E 100, d'EUDRAGIT NE 30 D et de silice colloïdale de façon à

obtenir des microcristaux enrobés avec 10% de polymère.

On tamise tous les excipients et on homogénéise le mélange comprenant le paracétamol enrobé et les excipients dans un mélangeur à sec.

5 On procède à la répartition et à la mise en forme sur comprimeuse équipée de poinçons de diamètre 17 mm.

La force de compression est réglée de manière à obtenir des comprimés d'une dureté de 40 ± 10 Newtons.

10 Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 40 secondes.

15 Ce temps correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

Le temps de désagrégation inférieur à 40 secondes indiqué plus haut est la moyenne des valeurs notées par un groupe représentatif de sujets sains.

20 L'étude pharmacocinétique à laquelle a été soumis le susdit comprimé montre que la biodisponibilité de la substance active, à savoir le paracétamol, n'est pas significativement différente de celle qui est observée après administration d'un comprimé du commerce à base de paracétamol. Le masquage du goût du paracétamol par 25 l'enrobage comporté par le comprimé conforme à l'invention n'entraîne donc pas de retard à l'absorption, celle-ci étant même légèrement plus rapide puisque le maximum est atteint en 0,5 heure en moyenne alors qu'il n'est atteint qu'après 0,88 heure en moyenne dans le cas du comprimé de référence commercialisé.

30 Les valeurs enregistrées en rapport avec les propriétés du comprimé selon l'invention et celles d'un comprimé à base de paracétamol déjà commercialisé à libération immédiate du principe actif non préalablement enrobé, sont réunies dans le tableau II ci-après.

TABLEAU II

Paramètres	Comprimé dosé à 500 mg de paracétamol selon l'invention	Comprimé du commerce dosé à 500 mg de paracétamol
5	Lag t (h)	0,17
	tmax (h)	0,50
	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	$6,28 \pm 1,61$
	AUC0-t ($\mu\text{g.h/ml}$)	$18,59 \pm 3,44$
	AUCinf ($\mu\text{g.h/ml}$)	$19,68 \pm 3,85$

10 Dans ce tableau,

- lag t désigne le temps, exprimé en heures, écoulé entre l'administration du médicament et la détection du principe actif dans le sang du sujet,
- tmax désigne le temps, exprimé en heures, au bout duquel la concentration sérique en principe actif atteint un maximum,
- Cmax ($\mu\text{g/ml}$) désigne la valeur de la concentration maximale en principe actif atteinte à la valeur tmax; cette concentration s'exprime en μg de principe actif par ml de sérum,
- AUC0-t désigne la surface sous courbe des concentrations sériques du principe actif en fonction du temps jusqu'au dernier prélèvement quantifié, et
- AUCinf désigne la surface sous courbe des concentrations sériques du principe actif en fonction du temps extrapolé à l'infini.

30 L'examen des résultats réunis dans le tableau II montre que l'enrobage utilisé pour masquer le goût du principe actif n'entraîne pas de modification de la biodisponibilité du principe actif et aucun retard d'absorption, ce qui est un résultat déterminant dans l'administration de certains principes actifs dont une action rapide est souhaitée, en particulier les antalgiques.

EXEMPLE 2

Comprimé multiparticulaire de lopéramide dosé à 2 mg.

La composition du susdit comprimé résulte du tableau III ci-après.

5

TABLEAU III

10

15

Constituants	Formule centésimale
Lopéramide enrobé	15,1
Mannitol pour compression directe	56,6
Mannitol poudre cristalline	18,8
Crospovidone	5,0
Aspartame	3,0
Arôme menthe	0,7
Stéarate de magnésium	0,8
Total	100,0 %

Ce comprimé est préparé de la manière indiquée à l'exemple 1.

20

25

Le principe actif se présente sous forme de microcristaux dont la taille moyenne est inférieure à 20 micromètres; il est donc procédé à une fixation, à l'aide d'une solution d'hydroxypropyl-méthylcellulose, sur des supports neutres constitués d'un polyol et dont la taille moyenne est de l'ordre de 60 micromètres.

Les supports neutres comportant les microcristaux de lopéramide sont ensuite enrobés de 20% d'un mélange d'EUDRAGIT NE 30 D et d'EUDRAGIT E 100.

30

Ce comprimé présente une dureté de 30±5 Newtons.

Il se désintègre dans la bouche en 20 secondes.

EXEMPLE 3

Comprimé de ketoprofène dosé à 12,5 mg.

La composition du susdit comprimé résulte du tableau IV ci-après.

5

TABLEAU IV

10

15

Constituants	Formule centésimale
Kétoprofène enrobé	6,7
Mannitol pour compression directe	63,3
Mannitol poudre cristalline	22,2
Crospovidone	5,0
Aspartame	1,3
Arôme menthe	0,7
Stéarate de magnésium	0,8
Total	100,0 %

Il est préparé de la manière indiquée à l'exemple 2.

Le principe actif se présente sous forme de microcristaux dont la taille moyenne est inférieure à 20 micromètres; il est donc procédé à une fixation, à l'aide d'une solution d'hydroxypropyl-méthylcellulose, sur des supports neutres constitués d'un polyol et dont la taille moyenne est de l'ordre de 60 micromètres.

Les supports neutres comportant les microcristaux de ketoprofène constitutifs du susdit comprimé sont ensuite enrobés de 20% d'un mélange d'EUDRAGIT NE 30 D, d'hydroxypropyl-méthylcellulose et de polyéthylène-glycol 6000.

20

Il présente une dureté de 35±5 Newtons.

Il se désintègre dans la bouche en 20 secondes.

25

30

EXEMPLE 4

Comprimé multiparticulaire d'acide acétylsalicylique dosé à 325 mg.

La composition du susdit comprimé résulte du tableau V ci-après.

TABLEAU V

	Constituants	Formule centésimale
10	Acide acétylsalicylique enrobé	37,4
	Mannitol pour compression directe	38,0
	Mannitol poudre cristalline	12,6
	Crospovidone	8,6
	Aspartame	2,9
	Stéarylumate de sodium	0,5
15	Total	100,0 %

Ce comprimé est préparé de la manière indiquée à l'exemple 1.

20 Les microcristaux d'acide acétylsalicylique constitutifs du susdit comprimé sont enrobés de 4,5% d'éthylcellulose N7 et de polyéthylèneglycol 6000.

Ce comprimé présente une dureté de 50 ± 15 Newtons.

Il se désintègre dans la bouche en 20 secondes.

25

EXEMPLE 5

Comprimé multiparticulaire d'ibuprofène dosé à 100 mg.

La composition du susdit comprimé résulte du tableau VI ci-après.

30

TABLEAU VI

	Constituants	Formule centésimale
5	Ibuprofène enrobé	14,4
	Mannitol pour compression directe	52,5
	Mannitol poudre cristalline	17,5
	Crospovidone	10,0
	Aspartame	3,7
	Arôme cerise	0,9
10	Stéarate de magnésium	1,0
	Total	100,0 %

15 Ce comprimé est préparé de la manière indiquée à l'exemple 1.

On granule les microcristaux d'ibuprofène dont la taille moyenne est voisine de 30 micromètres par un procédé classique de granulation par voie humide. La particule résultant est ensuite enrobée de 20% d'un mélange 20 d'éthylcellulose N7 et de polyéthylèneglycol 6000.

Les cristaux d'ibuprofène enrobés résultant sont mélangés à l'excipient, puis soumis à la compression.

Le comprimé résultant présente une dureté de 40±10 Newtons.

25 Il se désintègre dans la bouche en 30 secondes.

REVENDEICATIONS

1. Comprimé multiparticulaire perfectionné se désintègrant dans la bouche en moins de 40 secondes et comprenant, d'une part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés et, d'autre part, un excipient, caractérisé par le fait

5 - que l'excipient comprend au moins un agent désintégrant et au moins un agent soluble diluant à propriétés liantes constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence

10 choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans

15 le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant alors être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à

20 25 50/50, de préférence de 80/20 à 50/50 et

- que l'enrobage des microcristaux de substance active comprend au moins un agent d'enrobage choisi en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active dans le groupe comprenant les polyméthacrylates, les

30 polymères cellulosiques, notamment les éthylcelluloses, les hydroxypropyl-méthylcelluloses, les hydroxypropyl-celluloses et les acétophtalates de cellulose et les combinaisons de ces polymères l'un avec l'autre éventuellement associés à des plastifiants ou des agents solubles, notamment les

35 polyols.

2. Comprimé multiparticulaire perfectionné se désintégrant dans la bouche en moins de 40 secondes et comprenant, d'une part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés et, d'autre part, un excipient, caractérisé par le fait

5 - d'une part, qu'en milieu acide, dont le pH est inférieur à 5, la quantité de principe actif qui est dissoute après la désagrégation du comprimé en 5 à 20 minutes à partir des microcristaux enrobés est égale à au moins 80% et de préférence à au moins 100% de la quantité de principe actif qui est dissoute dans le même délai après désagrégation à partir d'un comprimé permettant la libération immédiate du principe actif constitué par des microcristaux mais dans lequel lesdits microcristaux ne sont pas enrobés et,

10 15 - d'autre part, que le principe actif ne se dissout pas de façon significative après un séjour d'une durée inférieure à 5 minutes dans un milieu dont les conditions de pH sont proches de celles de la salive, c'est-à-dire de 7,0±0,5, assurant ainsi un masquage du goût satisfaisant.

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2766089

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
nationalFA 544868
FR 9709233

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO 96 02237 A (VACHER, DOMINIQUE) * revendications 1,3,4,7,9,10 * * page 4, ligne 22 - page 6, ligne 14 * ---	1-4
D,A	FR 2 679 451 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM) * le document en entier * -----	1-4
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)		
A61K		
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	2 avril 1998	Ventura Amat, A
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intramisnaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.